

審査の結果の要旨

氏名 橋 達彦

薬物代謝酵素の阻害剤と基質薬物の併用により薬物間相互作用が起きると基質薬物の暴露が増大し重大な副作用につながる可能性がある。またこのような薬物間相互作用による健康被害が起きると、基質薬物、阻害剤の両方とも市場撤退を余儀なくされる場合がある。患者の健康被害を避け、有益な薬物の市場撤退を避けるためには、薬物間相互作用を適切に予測し併用を回避することが非常に重要である。肝臓には Cytochrome P450 (CYP)等の多くの薬物の代謝に関わる酵素が発現しており、肝臓代謝阻害に起因する薬物間相互作用は古くから注目されてきた。代謝酵素である CYP3A4 や排泄トランスポーターである P-gp は小腸にも発現しており、小腸における CYP3A4、P-gp の阻害に起因する薬物間相互作用も近年注目されるようになってきた。

一般に薬物間相互作用を予測する方法は大きく分けて2つの手法に分類することが出来る。1つは Static model を用いた予測方法であり、もう1つは Dynamic model を用いた手法である。Static model を用いた予測方法は阻害剤の体内における濃度変化を考慮せず、常に一定の阻害剤濃度を仮定して阻害率を計算する手法であり、阻害定数 (K_i) を用いて簡便に予測を行うことが出来る。また阻害剤濃度を想定される最大濃度で一定と仮定することで過小評価 (false negative) を避けた安全な評価を行うことが出来る。ただし最大濃度で一定と仮定する場合は予測が過大評価 (false positive) となる場合がある。Dynamic model を用いた手法は阻害剤の濃度推移を考慮してシミュレーションを行う手法であり、多くの薬物動態パラメータが必要になるという欠点を持つ。

薬物間相互作用を回避することは非常に重要であるため、リスクを多少過大評価してしまうとしても Static Model を用いて薬物間相互作用を予測する意義は大きい。またこのような Static Model でリスクが小さいと判断されれば、コストと時間のかかる Dynamic Model での詳細な予測の必要なく新薬開発を進められるメリットがある。Static Model で設定するリスク判断のクライテリアに関しては、このクライテリアがあまりにも保守的であると、実際にはリスクの低い薬物でも臨床で相互作用確認試験を実施することが必要になって新薬開発期間の延長およびコスト増加を招き、結局患者の不利益につながると考えられる。その意味でも妥当なクライテリアを設定する意義は大きい。

申請者は本研究において Static model を用いて、薬物間相互作用が起きる可能性を見逃さない予測方法を確立すること、安全な投与量領域について予測すること、妥当なクライテリアを設定し不要な臨床試験を避けることを目標に検討を行った。以下に申請者が行った研究内容を記載する。

第1章で申請者は肝代謝阻害に起因する薬物間相互作用を Static model で予測する場合に利用すべき阻害剤濃度を明らかにする検討を行った。肝臓の薬物間相互作用を Static model で予測する場合に用いる阻害剤濃度については、日米欧のガイダンスで血漿中最大阻害剤濃度 ($I_{p,max}$, 米国)、血漿中最大非結合型阻害剤濃度 ($I_{p,max,u}$, 欧州)、肝臓入り口中最大非結合型阻害剤濃度 ($I_{in,max,u}$, 日本) を参照するよう記載がある。しかし、それぞれの濃度を用いて AUC の上昇率を予測する妥当性については明らかではなかった。申請者は多くの市販薬の PK パラメータを収集し、その平均値と標準偏差からモンテカルロシミュレーションの手法により、さまざまな PK 特性を持つ阻害剤と基質薬物の組み合わせで、PBPK モデルを用いたシミュレーションを行うことにより人工的な薬物間相互作用データを発生させた。このデータについて $I_{in,max,u}$, $I_{p,max,u}$, $I_{p,max}$ を用いた Static model で相互作用予測をすることにより、False negative prediction を避けるためには肝臓入り口中最大非結合型阻害剤濃度 ($I_{in,max,u}$) を用いて予測する方法が適しており、予測精度を重視する場合は血漿中最大非結合型阻害剤濃度 ($I_{p,max,u}$) を用いて予測する方法が適していることを明らかにした。本成果は新薬開発の各段階において薬物間相互作用を適切に予測し、安全かつ効率的に開発を進める上で非常に重要であると考えられた。

第2章で申請者は小腸における薬物間相互作用の予測方法を確立した。申請者は第1章の研究において肝臓における薬物間相互作用を、過小評価を避けて予測する方法論を見出したが、肝臓だけを考慮した予測では小腸での相互作用が起き得る CYP3A4/P-gp 基質薬物に関する相互作用を見逃してしまう、もしくは過小評価してしまうという問題点が残っていた。そこで申請者は小腸相互作用予測を難しくしている原因の1つである小腸中阻害剤濃度を直接測定できないという問題を克服するため、小腸の阻害剤濃度は投与量を一定の小腸 Volume で除したものであると仮定し、DIN という指標を用いて臨床相互作用情報から経験則によりクライテリアを設定するという手法をとった。小腸相互作用のリスクについて判定するための明確な基準が存在していない現状において、申請者の研究により設定された小腸相互作用に関する DIN のクライテリアは、非常に重要な役割を持っていると考えられる。さらに申請者は最近米国および欧州のドラフトガイダンスにおいて提案された小腸相互作用に関するクライテリアと DIN のクライテリアを比較し、その妥当性を考察した。その結果、欧州のドラフトガイダンスで示されているクライテリアは過度に保守的であり、不必要な臨床相互作用確認試験を実施することにつながるおそれがあると結論した。

第3章で申請者は小腸吸収の非線形性予測方法について検討を行った。小腸における相互作用を考える上では基質薬物が小腸代謝を受けるかどうかの評価も重要である。例えば Quinidine はマイクロドーズ臨床試験において低 FaFg を示し、臨床投与量においては高 FaFg を示す、非線形体内動態を示す薬物である。臨床投与量における高 FaFg は小腸の CYP3A4/P-gp を Quinidine

が飽和した結果と考えられる。このため臨床投与量での Quinidine は被相互作用薬としては小腸相互作用の影響を受けにくいと考えられる。このような基質薬物自身による CYP3A4/P-gp の飽和は小腸相互作用において被相互作用薬となりうるか、という意味と競合阻害を引き起こす阻害剤として働くか、という 2 重の意味で重要である。申請者は DIN と同様なコンセプトで規定した LIN という指標が小腸吸収の非線形性予測に有用であり FaFg と組み合わせることで、非線形体内動態の予測が可能になることを示した。マイクロドーズ臨床試験では非常に低い投与量で体内動態を評価するため、非線形体内動態の問題が大きくクローズアップされる。申請者が確立した予測方法は、小腸 CYP3A4/P-gp の飽和が原因でマイクロドーズ臨床試験における体内動態と臨床投与量で観測される体内動態が異なる可能性があるかを予測する上でも重要であると考えられた。

第 4 章で申請者は P-gp 基質薬物の K_m 値を算出するための解析方法を確立した。第 3 章で実施した LIN を用いた P-gp 基質の非線形性予測の精度上昇のためには K_m 算出における施設間差を小さくする必要がある。しかし P-gp の発現量が異なる細胞で見かけの K_m を求めると、得られる K_m が発現量に依存して異なるということが報告されていた。そこで申請者は *in vitro* 細胞透過試験で得られた膜透過速度と薬物濃度の関係を、apical 膜と basolateral 膜に両方向の受動拡散クリアランスを組み込み、P-gp による細胞内から apical 方向への輸送過程を組み込み、その K_m を細胞内濃度基準で規定するモデルを構築して解析した。申請者は本解析方法を用いることで、P-gp の発現量が異なる細胞で *in vitro* 試験を行ってもほぼ同等の K_m 値が算出できることを実証した。申請者が確立した本解析方法により、異なる P-gp 発現量の細胞を用いた実験であっても K_m 値の相互比較が可能になり、将来さらに精度高い LIN のクライテリア設定に寄与すると考えられた。

本研究成果は製薬企業の薬物間相互作用予測において以下のように応用できると考えられる。まず非臨床研究の初期段階では目標 dose と K_i から DIN を計算してリスクの判定、候補化合物選択を行う。非臨床研究後期では予測したヒト PK パラメータ等を用いて DIN (LIN) や $I_{in,max,u}$ を算出しリスクが positive と予測された場合には臨床相互作用試験を計画する。またこの場合 PBPK モデル等の Dynamic model を用いた予測を行う。逆に DIN (LIN) や $I_{in,max,u}$ で低リスクと判断された場合は安心して開発を進めることが出来る。さらにマイクロドーズ臨床試験や Phase I 試験に進み実測のパラメータが得られる毎にこれらの薬物間相互作用予測、対応を繰り返すことで臨床試験を安全かつ効率的に進めることが出来ると考えられる。以上のことより申請者の行った一連の研究は申請者に博士 (薬学) の学位を授与するに値するものと認められた。